Vasculitis asociadas a ANCA positivo

Rosa M.ª Alcobendas Rueda, Agustín Remesal Camba, Pablo Fernández Fraga
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Alcobendas Rueda RM, Remesal Camba A, Fernández Fraga P. Vasculitis asociadas a ANCA positivo.
Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:239-248.



RESUMEN

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo son un grupo de trastornos crónicos caracterizados por inflamación necrotizante de pequeño y mediano vaso asociados con autoanticuerpos contra la región citoplasmática del neutrófilo. El término engloba tres entidades diferentes conocidas como granulomatosis con poliangeítis, poliangeítis microscópica y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis. Su presentación clínica suele ser heterogénea, con frecuente afectación del tracto respiratorio y renal. Durante los últimos años ha disminuido de manera considerable la morbi- mortalidad asociada debido a los avances en el tratamiento de las vasculitis sistémicas. La sospecha clínica es importante para establecer una terapia temprana y adecuada.

Palabras clave: ANCA; vasculitis asociadas a ANCA; granulomatosis con poliangeítis; granulomatosis eosinofílica con poliangeítis; poliangeítis microscópica.

ANCA-associated vasculitis

ABSTRACT

Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis encompasses a group of chronic disorders characterized by necrotizing inflammation of small- to medium-calibre vessels with presence of autoantibodies against antigens in the cytoplasm of neutrophils. It includes granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. The clinical presentation is heterogeneous, with frequent involvement of the respiratory tract and kidney. These are rare diseases that may be organ- or life-threatening. The morbidity has decreased considerably in the past few years due to advances in treatment. Clinical suspicion is important in order to initiate appropriate treatment at an early stage.

Key words: ANCA; vasculitis associated with ANCA; granulomatosis with polyangiitis; eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; microscopic polyangiitis.

ISSN 2171-8172



1. INTRODUCCIÓN

Las vasculitis primarias constituyen un grupo de patologías clínicamente heterogéneas caracterizadas por la presencia de inflamación y necrosis de la pared de los vasos sanguíneos, provocando isquemia distal a la lesión en los órganos y territorios irrigados por los mismos. Se clasifican según el calibre del vaso afectado en vaso grande, mediano y pequeño.

Cuando la vasculitis afecta predominantemente a pequeños vasos sanguíneos (capilares, vénulas y arteriolas) y se acompaña de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) circulantes, se denomina vasculitis asociada a anticuerpos antineutrófilo (VAA). Las VAA se caracterizan por cursar principalmente con clínica de vía aérea superior, inferior y renal, diferenciándose tres formas clínicas según su presentación, manifestaciones clínicas e histología: granulomatosis con poliangeítis (GPA) y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA), conocidas previamente como granulomatosis de Wegener y síndrome de Churg-Strauss respectivamente, y la poliangeítis microscópica (PAM).

2. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Debido al solapamiento que puede existir entre ellas, durante muchos años se han hecho esfuerzos por establecer unos criterios que permitieran diferenciarlas.

En 1990, el American Collage of Rheumatology (ACR) definió unos criterios de clasificación para diferentes vasculitis sistémicas de inicio en la edad adulta, incluyendo GPA y GEPA. Posteriormente, en 1993, un grupo de expertos reunidos en Chapel Hill propuso una nueva clasificación con la intención de homogenizar la nomenclatura a nivel internacional, que fue revisada posteriormente en 2012.

Autores como Lie, Savage o Cassidy han intentado adaptar estas clasificaciones para su empleo en la edad pediátrica. En 2005, el grupo de trabajo de vasculitis de la Sociedad Europea de Reumatología pediátrica (PReS) propuso una clasificación de las vasculitis en la infancia (**Tabla 1**). Posteriormente, en la Conferencia de Consenso de Ankara en 2008, las sociedades European League Against Rheumatism (EULAR) y la Organización Internacional de Ensayos en Reumatología Pediátrica (PRINTO) definieron y validaron junto a PReS unos criterios de clasificación para las cuatro principales vasculitis sistémicas pediátricas (vasculitis IgA, GPA, poliarteritis nodosa y arteritis de Takayasu) que combinan hallazgos clínicos, analíticos, radiográficos y anatomopatológicos (**Tabla 2**). En ningún caso son criterios diagnósticos, por lo que no deberían ser usados con esa finalidad.

Para GEPA o PAM no existen actualmente criterios de clasificación pediátricos disponibles. Por este motivo, las últimas recomendaciones europeas aconsejan que sean las definiciones propuestas en Chapel Hill (2012) las que se empleen en los estudios realizados en dicha población[1].

No obstante, existe cada vez más evidencia que sugiere que la actual clasificación de las VAA debería ser revisada dividiéndose según la especificidad antigénica de ANCA (serina proteasa o PR3 y mieloperoxidasa o MPO), pues se ha demostrado que estos distintos antígenos se asocian a claras diferencias genéticas, fenotípicas y de riesgo de recaída.

ISSN 2171-8172

Tabla 1. Clasificación de las vasculitis en la infancia

Vasculitis predominantemente de gran vaso
• Arteritis de Takayasu
Vasculitis predominantemente de vaso de tamaño medio • Poliarteritis nodosa en la infancia • Poliarteritis cutánea • Enfermedad de Kawasaki
Vasculitis de pequeño vaso • Granulomatosas: – Granulomatosis con poliangeítis – Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis • No granulomatosas: – Poliangeítis microscópica – Púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) – Vasculitis leucocitoclástica aislada – Vasculitis urticariforme hipocomplementémica
Otras vasculitis • Enfermedad de Behçet • Vasculitis secundaria a infección (incluida hepatitis B asociada a PAN), malignidad y drogas • Vasculitis asociada a conectivopatías • Vasculitis del SNC (angeítis primaria infantil del SNC, cPACNS) • Síndrome de Cogan • No clasificadas

Fuente: Ozen S, *et al*. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. Ann Rheum Dis. 2006 Jul;65(7):936-41.

3. EPIDEMIOLOGÍA

A excepción de la enfermedad de Kawasaki y la púrpura de Schönlein Henoch, entidades frecuentes en la infancia, el resto de las vasculitis son patologías propias de la edad adulta. Además, el escaso número de registros de pacientes con estas enfermedades hace difícil conocer la verdadera incidencia en este grupo de edad, decribiéndose cifras variables entre el 0,5-6,39 casos/millón de niños/año.

A diferencia de los adultos, en la edad pediátrica las VAA afectan de manera preferente a niñas en la segunda década de la vida, con una edad media al diagnóstico de 11-14 años. En la cohorte ARChiVe que incluyó 231 niños que cumplían criterios de GPA o PAM se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la edad al debut, siendo más jóvenes los pacientes con PAM.

En términos de frecuencia, la GPA es la VAA más frecuente, seguido de la PAM y en último lugar, la GEPA, que representa aproximadamente menos del 2% de todos los casos de vasculitis pediátrica[2].

4. PATOGENIA

La patogénesis de las VAA es desconocida. Se postula que la entrada de determinados elementos, posiblemente por vía aérea, en individuos genéticamente predispuestos capaces de sintetizar anticuerpos antineutrófilo, desencadene la enfermedad. Así, distintos agentes medioambientales (sílice, mercurio), fármacos (penicilamina, propiltiouracilo, dapsona) y diferentes patógenos (*Staphylococcus aureus* y virus) han sido relacionados como probables factores detonantes de la inflamación inicial.

Tras la exposición, la respuesta individual del sistema inmune innato y adaptativo (disregulación de las células B y disbalance entre las células T-helper y T-efectoras) favorecería la producción patológica de ANCA, así como la formación de granulomas.

Los anticuerpos antineutrófilo son mayoritariamente autoanticuerpos Ig G dirigidos contra los gránulos de los neutrófilos. In vivo, son capa-

ISSN 2171-8172



Tabla 2. Criterios para la clasificación de la poliangeítis granulomatosa

Deben estar presentes al menos 3 de los 6 criterios siguientes:
1. Alteraciones histológicas (inflamación granulomatosa de la pared vascular arterial o del área perivascular o extravascular; en caso de biopsia renal, muestra glomerulonefritis necrotizante pauciinmune)
2. Afectación de la vía aérea superior (rinorrea purulenta o hemática crónica, epistaxis/granulomas recurrentes; perforación del septo nasal o nariz en silla de montar; sinusitis crónica o recurrente)
3. Afectación laringo-traqueo-bronquial (estenosis subglótica, traqueal o bronquial)
4. Afectación pulmonar (nódulos, cavitaciones o infiltrados fijos en la radiografía de tórax o tomografía computarizada)
5. ANCA positivos por inmunofluorescencia o ELISA (pANCA-MPO o cANCA-PR3)
6. Alteración renal (proteinuria >0,3 g/24 horas o relación albúmina/creatinina >30 mmol/mg en orina de 1 micción recogida a primera hora; hematuria >5 hematíes por campo, cilindros hemáticos, o 2 o más cruces en la tira reactiva de orina; o glomerulonefritis necrotizante pauciinmune)

Fuente: Ozen S, *et al.* EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann Rheum Dis. 2010 May;69(5):798-806.

ces de activar a los neutrófilos, acontecimiento que no sucede in vitro en sueros purificados. Estos hechos sugieren que, aunque los ANCA puedan influir en la etiopatogenia de las VAA, posiblemente existan factores adicionales que contribuyan en la producción del daño vascular.

Recientemente se ha demostrado el papel de la vía alternativa del complemento en este tipo de vasculitis. La generación de quimiotaxinas (C3a, C5a) puede amplificar la respuesta inflamatoria. Los hallazgos analíticos e histológicos apoyarían esta hipótesis puesto que los depósitos de C3 no son infrecuentes en pacientes con afectación renal y las cifras bajas del mismo en suero se relacionan con un peor pronóstico.

Por último, la genética parece estar indudablemente implicada. Determinadas variantes genéticas como HLA-DP, SERPINA1 (que codifica α1-antitripsina, sistema principal capaz de catabolizar PR3) y PRTN3 (que codifica PR3), entre otras, se han asociado con GPA, mientras que HLA-DQ se ha asociado principalmente con MPA.

5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen series amplias de niños con diagnóstico de GPA o PAM que describen el fenotipo clínico en este grupo de edad. Por el contrario, los estudios sobre GEPA están limitados, por su escasa frecuencia, a pequeñas series de casos y revisiones de literatura médica.

Aunque existen formas limitadas de enfermedad, las VAA se consideran, en general, enfermedades multisistémicas con capacidad para dañar diferentes órganos.

La forma de presentación es, a menudo, inespecífica. De hecho, en más del 50% de los pacientes la clínica constitucional (fiebre, astenia, anorexia y pérdida de peso) precede en el tiem-

ISSN 2171-8172

po al resto de manifestaciones. No obstante, existen algunas particularidades que pueden permitir orientar la sospecha diagnóstica.

La GPA se caracteriza por la afectación del **tracto respiratorio superior** (50-80%), inicialmente en forma de rinitis, úlceras de mucosa nasal, mastoiditis, epistaxis, sinusitis u otitis. Cuando la enfermedad progresa, es característica la deformidad en silla de montar de la nariz por daño en el cartílago nasal, así como la estenosis subglótica, ambas típicas de la edad pediátrica. La afectación **pulmonar** (hemorragia pulmonar, pleuritis o enfermedad pulmonar intersticial) está presente en el 70-90% de los niños, se manifiesta con tos, dificultad respiratoria y hemoptisis. Por útlimo, el daño **renal** ocurre en el 50-80% de los niños de manera variable, desde anormalidades urinarias aisladas (proteinuria o hematuria microscópica) hasta glomerulonefritis rápidamente progresiva e insuficiencia renal.

De manera menos frecuente, puede cursar con afectación oftalmológica, gastrointestinal, cutánea, articular o neurológica.

El inicio de la GEPA suele ser insidioso, combinando de manera progresiva **síntomas alérgicos** (asma grave**,** rinitis alérgica o poliposis nasal) **eosinofilia** sistémica y tisular y manifestaciones extrapulmonares secundarias a la **vasculitis sistémica**. La afectación cutánea (púrpura, petequias, urticaria, vesículas, livedo, úlceras, isquemia, exantema maculopapular o nódulos) es casi constante en estos pacientes y puede ser clínicamente indiferenciable de la poliarteritis nodosa. Los infiltrados pulmonares y la sinusitis suelen aparecer en más del 80% de los pacientes. La afectación cardiaca (enfermedad granulomatosa pericárdica y miocarditis eosinofílica) se presenta en casi la mitad de los casos, es grave y más frecuente en el paciente pediátrico, lo que podría explicar las mayores tasas de mortalidad descritas en las series de niños. Por el contrario, la clínica renal y neurológica (mononeuritis múltiple típicamente) se describe con menor frecuencia que en adultos. Otras manifestaciones que pueden estar presentes son artromialgias, abdominalgia o afectación ocular.

La PAM es la VAA más grave. Prácticamente el 100% de los pacientes presenta afectación **renal**. Suele ser en forma de glomerulonefritis rápidamente progresiva, debutando el 30% con insuficiencia renal aguda. Además, se ha descrito que más de la mitad de los casos puede tener clínica gastrointestinal, musculoesquelética o cutánea. De manera menos frecuente, se presenta con una afectación pulmonar similar a la de la GPA. Cuando esto sucede y especialmente si se manifiesta en forma de hemorragia alveolar, puede ser potencialmente mortal. Hasta un 20% de los pacientes con PAM asocian afectación neurológica, tanto periférica como central (lesiones isquémicas cerebrales).

6. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

6.1. Laboratorio

La elevación de reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación y proteína C reactiva), leucocitosis y trombocitosis, aunque sea inespecífica, refuerza la sospecha clínica de enfermedad inflamatoria sistémica. Además, pueden presentar alteraciones hematológicas, siendo la eosinofilia el más característico de GEPA y la anemia el hallazgo más frecuente en general en las VAA.

ISSN 2171-8172



En casos de afectación renal, puede observarse aumento de las cifras de urea y creatinina, así como proteinuria, hematuria y cilindros hemáticos en el examen de orina.

En todas puede existir hipergammaglobulinemia, siendo la elevación aislada de IgE altamente sugestiva de GEPA.

Los ANCA suelen ser positivos, aunque su ausencia no descarta la enfermedad. Se detectan mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) con tres patrones diferentes:

- Citoplasmático (cANCA), cuyo antígeno es PR3: está presente en el 50-87% de pacientes diagnosticados de GPA, 17- 30% de PAM, y 5% de GEPA.
- Perinuclear (pANCA), cuyo antígeno es MPO: se detecta en el 55-90% de pacientes con diagnóstico de PAM, 25- 40% de GEPA y 13-26% de GPA.
- Indeterminado.

En los últimos años se han descrito patrones atípicos por IFI, con enzimoinmunoanálisis (ELISA) positivos frente antígenos diferentes a PR3 y MPO (elastasa, catepsina G, lactoferrina, etc.), en muy diversas patologías, estando su valor clínico discutido.

La doble positividad ANCA (PR3 y MPO) es rara y, en caso de presentarse, debe descartarse una vasculitis inducida por fármacos. Pueden no estar presentes al debut de la enfermedad y positivizarse posteriormente. Las formas limitadas de la enfermedad son, con frecuencia, ANCA negativos; así como dos de cada tres pacientes con GEPA. No existe relación entre los títulos de los anticuerpos y la actividad de la enfermedad y su importancia en el seguimiento de estos pacientes se halla cuestionada.

Hasta el momento y por consenso, la detección de ANCA se realiza primero mediante IFI en neutrófilos fijados con etanol, confirmándose posteriormente los resultados positivos mediante ELISA específico para PR3 y MPO. Sin embargo, los continuos avances técnicos en cuanto a la detección de ANCA cuestionan que el *screening* inicial por IFI continue siendo lo más adecuado puesto que se ha demostrado una amplia variabilidad entre los resultados de IFI realizados en diferentes laboratorios[3]. Además, la presencia de ANA en suero puede dar resultados falsamente positivos para pANCA mediante IFI. Esta interferencia desaparecería cuando se emplean neutrófilos fijados con formaldehído en lugar de con etanol, o cuando se determina el antígeno específico mediante ELISA.

6.2. Pruebas de imagen

La radiografía de tórax y, con mayor sensibilidad, la tomografía computarizada de senos y/o tórax, permitirán detectar infiltrados, nódulos y, en ocasiones, cavitaciones que puedan pasar clínicamente desapercibidos y que se consideran hallazgos típicos de la GPA.

6.3. Anatomía patológica

El diagnóstico de confirmación de VAA se obtiene mediante la biopsia de los tejidos afectados. No obstante, no siempre está disponible, bien porque no pueda realizarse por inestabilidad clínica del paciente o bien porque el resultado no sea concluyente, como sucede a menudo en las muestras de tracto respiratorio superior. La

ISSN 2171-8172

característica histológica clave es la visualización de vasculitis necrotizante con pocos o ningún depósito inmune, afectando preferentemente a los vasos de pequeño calibre. Esto puede asociarse con lesiones granulomatosas en la GPA y una inflamación rica en eosinófilos (y con frecuencia granulomatosa) en GEPA. Las VAA pueden presentar afectación glomerular (glomerulonefritis) así como tubular (nefritis tubulointersticial). Aunque la glomerulonefritis asociada a ANCA se describe clásicamente como pauci-inmune, la realidad es que algunos casos muestran depósito focal de inmunoglobulinas y fracciones de complemento, especialmente C3, describiéndose en estos pacientes un peor pronóstico. Las glomerulonefritis asociadas a PAM no presentan granulomas y asocian frecuentemente lesiones crónicas como glomeruloesclerosis o fibrosis intersticial.

En el caso del riñón, la histología al debut se considera un importante predictor del pronóstico renal. En 2010, un grupo de trabajo internacional de patólogos renales propuso una clasificación histopatológica de la glomerulonefritis asociada a ANCA, dividiéndola en cuatro categorías diferenciadas (**Tabla 3**) que se relacionaron con el pronóstico renal a corto y largo plazo, siendo este excelente en las lesiones focales y pobre en los de clase esclerótica.

6.4. Otras pruebas

Deben realizarse de acuerdo a la situación clínica de cada paciente: electromiografía, estudio de conducción nerviosa, electrocardiograma o ecocardiograma, arteriografía mesentérica, ecografía, pruebas de función respiratoria, resonancia magnética, etc. El lavado broncoalveolar puede ser útil para confirmar la inflamación eosinofílica característica de la GEPA.

Tabla 3. Clasificación para glomerulonefritis asociada a ANCA

Focal: ≥50% de glomérulos normales
Crescéntica: ≥50% de glomérulos con semilunas celulares
Mixta: <50% normal, <50% semilunas celulares, <50% de glomérulos globalmente esclerosados
Esclerótica: ≥50% de glomérulos globalmente esclerosados

Fuente: Berden AE, *et al.* Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol. 2010;21:1628-36.

7. VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD

Las medidas de actividad tienen una doble finalidad, estandarizar pacientes tanto en ensayos clínicos como en la práctica habitual, así como aportar información pronóstica. Es importante que sean capaces de evaluar el cambio con el tiempo para que puedan estimar el efecto del tratamiento.

La puntuación del instrumento *Actividad de las Vasculitis de Birmingham* (BVAS) es una herramienta multisistémica completa para la evaluación estándar de la vasculitis sistémica, utilizada en ensayos clínicos en adultos. Tanto el BVAS como el índice de extensión de la enfermedad (DEI) se consideran herramientas válidas para la evaluación del nivel de actividad de la enfermedad en vasculitis agudas y crónicas infantiles.

Además, aunque aún no estén formalmente validadas, como alternativa en el paciente pediátrico podrían emplearse tanto la Puntuación de Actividad de la Vasculitis Pediátrica (PVAS), basada en modificaciones al BVASv3 (última versión de BVAS), como el Índice de Daño de Vasculitis Pediátrica (PVDI), que es una versión modificada del Índice de Daño a la Vasculitis (VDI) empleado en adultos.

ISSN 2171-8172



8. TRATAMIENTO

El abordaje de un paciente afecto de VAA debe ser multidisplinar debido a la afectación multisistémica que estas enfermedades pueden presentar.

El tratamiento (**Tabla 4**) dependerá del órgano afecto y de la intensidad del daño. Los avances en el tratamiento de las vasculitis sistémicas en los últimos años han permitido una mejoría significativa en el pronóstico de los pacientes con estas enfermedades.

Existen dos fases:

8.1. Primera fase. Inducción de la remisión

La administración de altas dosis de glucocorticoides y ciclofosfamida durante 3-6 meses se considera el principal tratamiento para inducir la remisión en pacientes con repercusión sistémica. La ciclofosfamida puede ser administrada vía oral, siendo la dosis recomendada en Pediatría de 0,5-2 mg/kg/día. No obstante, con la finalidad de reducir la cantidad acumulada de ciclofosfamida y como alternativa a la vía oral, se pueden emplear la vía intravenosa.

En los últimos años, el rituximab ha demostrado la no inferioridad en la inducción de la re-

Tabla 4. Recomendaciones de tratamiento según situación clínica basado en las recomendaciones SHARE

Terapia de inducción
• Metilprednisolona 10-30 mg/kg intravenosa (máximo 1 g) 3 días consecutivos con posterior paso a vía oral
• Prednisolona 1-2 mg/kg/día (máximo 60 mg/día) con descenso progresivo posterior.
• Ciclofosfamida 500-1000 mg/m^2 intrevenosa (máximo 1,2 g) cada 3-4 semanas durante 3-6 meses. Reducir dosis si fallo hepático o renal o persistente linfopenia, neutropenia o infecciones
• En casos seleccionados, rituximab o micofenolato de mofetilo (ver texto)
Enfermedad refractaria, recaída grave o fallo al tratamiento de inducción
• Cambio de inmunosupresor (ciclofosfamida, rituximab o micofenolato de mofetilo)
• Metilprednisolona 10-30 mg/kg intravenosa (máximo 1 g) 3 días consecutivos
• Aumentar prednisolona a 1 mg/kg/día, reducir luego gradualmente
• Considerar plasmaféresis
• Volver a la terapia de mantenimiento cuando se alcance la remisión
• Terapia biológica (anti TNF, Tocilizumab) e inmunoglobulinas
Terapia de mantenimiento
• Agentes de primera línea: azatioprina o micofenolato de mofetilo (esperar al menos 14 días tras ciclofosfamida). Debe mantenerse al menos 1-3 años. Se planteará suspender tratamiento solo una vez que hayan pasado al menos 12 meses de inactividad sin corticoide. Se recomienda desescalado progresivo durante 6 meses
• Prednisolona 0,1-0,2 mg/kg/día
Recaída menor (sin riesgo vital)
• Aumentar prednisolona 0,5 mg/kg/día y posteriormente reducir progresivamente a su dosis habitual en un periodo de 4 semanas
• Considerar aumentar dosis de inmunosupresor habitual

Fuente: Graeff N, *et al.* European consensus based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides- the SHARE initiative. Rheumatology (Oxford). 2019;58(4):656-71.

ISSN 2171-8172

misión en comparación con la ciclofosfamida y podría considerarse en aquellos pacientes que no toleran o no responden de manera adecuada al tratamiento convencional. El rituximab tiene como ventajas no alterar la fertilidad y conlleva un riesgo de malignidad aparentemente menor. Por este motivo, su uso en la población pediátrica ha aumentado de manera considerable, a pesar de que se necesitan estudios más amplios con seguimiento a largo plazo para establecer la eficacia y la seguridad del rituximab en pacientes de esta edad.

En aquellas formas limitadas, sin riesgo vital, se podría emplear también metotrexato o micofenolato de mofetilo vía oral. Este tratamiento no está recomendado si existiera alguno de los síntomas siguientes: afectación meníngea, cardiaca o mesentérica, enfermedad retroorbitaria, mononeuritis múltiple de inicio agudo o hemorragia pulmonar de cualquier gravedad.

8.2. Segunda fase. Mantenimiento

Para el mantenimiento de la remisión de VAA, se recomienda el tratamiento con glucocorticoides a bajas dosis y azatioprina, rituximab, metotrexato o micofenolato de mofetilo.

Aunque la frecuencia de recaída en niños no está bien establecida, el riesgo de que esta suceda, incluso años después del primer episodio, es alto. Por este motivo, se recomienda continuar con la terapia durante periodos prolongados de tiempo. El tratamiento de mantenimiento podría retirarse lentamente durante al menos 6 meses si un paciente ha estado en remisión sin corticoides durante al menos 12 meses (idealmente 24 meses mínimo).

En pacientes muy graves o que desarrollan insuficiencia renal rápidamente progresiva o hemorragia alveolar, podría emplearse como terapia adicional la plasmaféresis. En los que desarrollan enfermedad renal terminal, el trasplante renal sería una opción, aunque los datos en niños todavía son limitados.

Las inmunoglobulinas intravenosas a dosis elevadas se han empleado en las VAA, siendo su mecanismo de acción desconocido.

En la GPA, se recomienda añadir trimetoprim-sulfametoxazol para prevenir la infección por *Pneumocystis jirovecii* o mupirocina intranasal para disminuir la tasa de portadores nasales de *Staphylococcus aureus*, cuya infección se asocia con un incremento de las recaídas.

También se han empleado de manera ocasional Anti TNF y Tocilizumab con resultados dispares. En la GPA el uso de etanercept no está justificado debido a la alta tasa de complicaciones y neoplasias con la que se asoció en los estudios.

9. PRONÓSTICO

El pronóstico depende del daño causado por la enfermedad, así como de la toxicidad de los fármacos empleados para controlarla.

La ciclofosfamida se ha relacionado tanto con infertilidad (especialmente en aquellos pacientes que han recibido altas dosis acumuladas) como con neoplasias.

El pronóstico a largo plazo depende del grado de afectación renal, habiéndose descrito la PAM como la VAA con más tasa de estadio renal terminal. Debido a que la categoría esclerótica presenta peores resultados en comparación con las otras clases, se debería valorar la con-

ISSN 2171-8172



veniencia de emplear una inmunosupresión agresiva, ya que la probabilidad de mejorar la función renal es baja y quizá deba evitarse para limitar los eventos adversos a corto y largo plazo. Por el contrario, las clases con menor daño son las que precisamente puedan requerir un tratamiento más intensivo. No obstante, se necesitaría realizar estudios para confirmar estos datos.

Otras secuelas, como afectación cardiaca, neuropatía periférica, deformidad nasal, estenosis subglótica o asma, pueden presentarse dependiendo del tipo y gravedad de vasculitis.

Aunque el pronóstico a largo plazo parece más favorable que el observado en adultos, con tasas de mortalidad bajas (5-10%), se necesitan estudios multicéntricos más amplios para describir la evolución en este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Graeff N, Groot N, Brogan P, Ozen S, Avcin T, Bader B, *et al*. European consensus based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides-the SHARE initiative. Rheumatology (Oxford). 2019; 58(4):656-71.
2. Morishita KA, Moorthy LN, Lubieniecka JM, Twilt M, Yeung RSM, Toth MB, *et al*. Early Outcomes in Children With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. Arthritis Rheumatol. 2017; 69(7):1470-79.
3. Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, Moosig F, van Paassen P, Baslund B, *et al*. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. Ann Rheum Dis. 2017;76(4):647-53.
4. Morishita K, Brown K, Cabral D. Pediatric vasculitis: advances in treatment. Curr Opin Rheumatol 2015;27(5):493-9.
5. Fina A, Dubus JC, Tran A, Derelle J, Reix P, Fayon M, *et al*. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in children: data from the French RespiRare® cohort. Pediatr Pulmonol. 2018;53(12):1640-50.
6. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, *et al*. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2016;75(9):1583-94.
7. Calatroni M, Oliva E, Gianfreda D, Gregorini G, Allinovi M, Ramírez GA, *et al*. ANCA-associated vasculitis in childhood: recent advances. Ital J Pediatr. 2017;43(1):46.
8. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, Blockmans DE, Brogan P, Bruchfeld A, *et al*. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. Ann Rheum Dis. 2019;78(3):399-405.
9. Plumb LA, Oni L, Marks SD, Tullus K. Paediatric anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: an update on renal management. Pediatr Nephrol. 2018;33(1):25-39.
10. Jariwala MP, Laxer RM. Primary Vasculitis in Childhood: GPA and MPA in Childhood. Front Pediatr. 2018 Aug 16;6:226.

ISSN 2171-8172